ÜBER DIE WIRKUNG
VERSCHIEDENER CHININDERIVATE
AUF INFUSORIEN.

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOCTORWÜRDE

IN DER

MEDICIN, GEBURTSHÜLFE UND CHIRURGIE

EINER

HOHEN MEDICINISCHEN FACULTÄT

DER

KÖNIGL. BAYRISCHEN LUDWIGS-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT

ZU MÜNCHEN

VORGELEGT VON

GUSTAV GRETHE

CAND. MED. AUS HANNOVER.

LEIPZIG,

DRUCK VON J. B. HIRSCHFELD.

1895.

Referent: Prof. Dr. TAPPEINER.

MEINEN LIEBEN ELTERN IN DANKBARKEIT GEWIDMET.

Veranlassung zu dieser Untersuchung war der Wunsch Herrn Professor Königs, in seinen Arbeiten über Constitution des Chinins von pharmakologischer Seite unterstützt zu werden Da von der hierbei in Betracht kommenden, theils auf synthetischem Wege hergestellten, theils durch Abbau gewonnenen Körpern häufig nur kleine Mengen zur Verfügung gestellt werden konnten, folgte ich dem Vorschlage Prof. Tappeiner's, nur eine, aber dafür sehr bemerkenswerthe Wirkung des Chinins an diesen Körpern zu prüfen, nämlich jene auf Infusorien, speciell auf die zur Untersuchung sehr geeignete Gattung Paramaecium. Binz[1]) fand bekanntlich gelegentlich einer vergleichenden Untersuchung der Wirkung von Brom und Bromsalzen auf niedere Organismen mit anderen Stoffen, dass das Chinin in hervorragendem Maasse auf Infusorien der Heujauche speciell auf Para maecien einwirke. „Eine Lösung von 1:1000 tödtet in 2 Minuten, eine solche von 1:10000 in 2 Stunden, nachdem schon binnen 5 Minuten die Zeichen beginnender Paralyse eingetreten sind. Später quellen die Thierchen auf, nachdem sie sich im Innern gleichmässig körnig schwarz gefärbt, und zerfliessen binnen wenigen Stunden zu Detritus."

Salzsaures Morphin hingegen wirkt bei einer Concentration von 1:60 noch nicht in einer Stunde tödtlich, ähnlich verhält sich santoninsaures Natron. Strychninnitrat wird von den Paramaecien in einprocentigen Lösungen über 2 Minuten ertragen. Salicin ist noch be

1) Wirkung antiseptischer Stoffe auf Infusorien von Pflanzenjauche. Centralblatt f. die med. Wissenschaften. 1867. Nr. 20.

1:20 völlig indifferent. Einige weitere Angaben fügt Conzen[1]) (ein Schüler von Binz) hinzu: Cinchonin braucht in Concentrationen von 1:500 über 3 Minuten zur Tödtung, Berberin tödtet bei derselben Concentration in 15 Minuten, pikrinsaures Natron dagegen unvollständig erst in 3½ Stunden. Aehnliche Versuche zu zoologischen Zwecken stellte Schürmayer[2]) an. Betreffs des Strychnins kam er zu ähnlichen Resultaten, wie Binz (bei 0,01 Proc. Lähmung in 15 Minuten). Schwächer wirkte das Antipyrin; Cocaïn 0,05 Proc. tödtet Paramaecien in 2 Stunden; Antifebrin 0,1 Proc. zeigte auf die Thiere überhaupt keinen bedeutenden Einfluss. In 0,1 Proc. Chloralhydrat lebten Paramaecien noch nach 1½ Stunden. Für Phenokoll ist die Grenze der Giftigkeit bei einer Concentration von 1:8000.[3]) Man sieht, dass unter allen diesen, allerdings nicht sehr zahlreichen specifisch wirkenden, organischen Stoffen Chinin oben an steht. Unter den hauptsächlich von Binz untersuchten ätzenden Körpern wirken die Halogene noch in starker Verdünnung. Es tödtet Jod bei 1:5000, Brom bei 1:12000 und Chlor bei 1:25000. Kaliumpermanganat tödtet bei 1:5000 noch in einer Minute, bei 1:10,000 dauern die Bewegungen noch stundenlang. Von Säuren tödtet Salpetersäure 1:100 nach 12 Stunden; Schwefelsäure 1:100 in 15 Minuten; Essigsäure 1:180 noch sofort. Noch stärker wirkt Tannin, das bei 1:1000 die Thierchen in 30 Minuten tödtet. Unter den Salzen schwerer Metalle steht Sublimat obenan. Es hebt noch bei 1:50,000 in 20 Minuten jede Bewegung auf. Zinkvitriol 1:5 tödtet in etwa 2 Minuten, 1:1000 in 60 Minuten; Zinkchlorür 1:1000 in 5 Minuten; Kupfervitriol 1:1000 in 5 Minuten.

Weitere Mittheilungen über die Wirkung anorganischer Salze sind von F. Faggioli in Atti della societá ligustica di scienze natur. e geogr. 1893—1894 gegeben.

Ehe ich nun diesen fremden Untersuchungsresultaten die eigenen hinzufüge, bleibt mir noch übrig, einige Worte über die Versuchsanordnung voranzuschicken. Nach dem Vorgange von Binz experimentirte auch ich mit den grossen, leicht zu beobachtenden Paramaecien. Ich erhielt solche, und zwar Paramaecium caudatum durch gütige Vermittlung der Herren Prof. Hertwig und Dr. Hofer aus dem zoologischen Institute und legte mir eine Cultur davon mit einem

---

1) Experimentelle Untersuchungen über einige Ersatzmittel des Chinins. Inaug.-Diss. Bonn 1868.

2) Ueber den Einfluss äusserer Agentien auf einzellige Wesen. Inaug.-Diss. Jena 1890.

3) Mosso und Faggioli, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXII. S. 406.

Macerationsaufgusse von Muschelfüssen an, der bald von den Infusorien wimmelte. Ein Tropfen dieser Flüssigkeit und ein Tropfen der zu untersuchenden Lösung wurden auf einem Objectträger gut durchgemischt und dann, um jeden Druck auf die Thierchen zu vermeiden, ohne Deckglas untersucht. Um möglichst gleich grosse Tropfen zu bekommen, wurden beide Tropfen mit derselben feinen Pipette entnommen, die natürlich jedesmal gut gereinigt und vor Entnahme der zu untersuchenden Lösung erst mit dieser ausgespült wurde. Bei längerer Dauer des Versuches, wo es nöthig war, Verdunstung zu verhüten, wurden Objectträger mit hohem, aufgekittetem Glasrande verwandt, auf dem ein Deckglas mit etwas Fett luftdicht aufgesetzt war. An der unteren Fläche des Deckglases war der zu untersuchende Tropfen suspendirt. In einem derartig hängenden Jauchetropfen, zu dem nichts zugemischt wurde, zeigten die Paramaecien noch nach Tagen unverändert lebhafte Bewegung und keinerlei Formveränderung, ein Zeichen, dass sie in der kleinen feuchten Kammer nicht unter Sauerstoffmangel zu leiden hatten, gegen den sie sehr empfindlich sind.

Wir betrachten jetzt noch kurz die Veränderungen, die an den Paramaecien bei Einwirkung der schädigenden Stoffe zu beobachten sind. Das lebende normale Paramaecium caudatum zeigt einen schlanken Körper mit hellem Protoplasma, in dem ausser den beiden contractilen Vacuolen nur einige Körner zu erkennen sind. Die Thierchen bewegen sich sehr lebhaft und geradlinig fort. Setzt man nun sehr stark wirkende Agentien zu, so quillt der Körper enorm auf, das Protoplasma trübt sich körnig und sehr schnell tritt der Tod ein, dem sich meist baldiger Zerfall anschliesst. Bei langsamerer Wirkung haben wir zuerst das Aufquellen zu flaschenförmiger Gestalt, das Protoplasma wird erfüllt mit vielen Bläschen und dunkeln Körnern. Die Contractionen der Vacuolen werden weniger frequent. Bald wird die Ortsbewegung langsamer, kreisförmig und hört schliesslich ganz auf. Eine Zeit lang peitscht dann noch der Cilienbesatz des Körpers durch einander, bis endlich auch das aufhört und keinerlei Bewegung mehr zu erkennen ist.

Bei Anstellung der Versuche ergab sich noch die Schwierigkeit, dass die Lösungen der meisten Chinolinderivate, deren salzsaure Salze ich untersuchte, sauer reagirten, und dass beim Versuche zu neutralisiren die Base ausfiel. Es musste also die Wirkung der Salzsäure auf Paramaecien zunächst untersucht werden, um festzustellen, wie weit sie bei der Wirkung jener Körper in Rechnung zu ziehen wäre. Es zeigte sich nun, dass Salzsäure in einer Concentration von 1 : 2000 innerhalb 3—5 Minuten die Infusorien abtödtete. Es sei noch bemerkt,

dass die Angabe der Concentration sich auf die Lösung vor dem Zusatz zur Jauche bezieht, dass also nach dem Zusatz die Verdünnung die doppelte ist, d. h. in unserem Falle 1:4000. Bei 1:10000 sieht man wohl in einigen Stunden körnige Trübung des Protoplasmas, aber noch am dritten Tage zeigen die Thiere unveränderte Beweglichkeit und Gestalt, so dass also bei 1:10000 die Wirkung der Salzsäure gleich Null ist. Diese unwirksame Säure röthete nun aber violettes Lakmuspapier sehr viel stärker, als die Lösung 1:1000 irgend eines der untersuchten Körper, so dass, da ich von Lösungen 1:1000 ausging, eine Berücksichtigung des Säuregrades der Lösungen unnöthig schien. Dafür, dass bei unseren Untersuchungen Säurewirkung nicht in Betracht kommt, spricht auch der Umstand, dass manche der Körper trotz saurer Reaction selbst in Concentrationen von 1:1000 nur langsam und schwach auf Paramaecien einwirkten.

Ich gehe nun zur Besprechung der einzelnen von mir untersuchten Körper über.

I. Chinaalkaloide (Chinin, Cinchonin und Cinchonidin).

Das Chinin hat zwar schon Binz in seinen Arbeiten erschöpfend behandelt, da jedoch derselbe mit Paramaecium colpoda experimentirte, so schien es rathsam, den übrigen Untersuchungen die des Chinins vorauszuschicken, um einen directen Vergleich zu haben. Es ergab sich in guter Uebereinstimmung mit den von Binz mit Paramaecium colpoda erhaltenen Resultaten, dass eine neutrale Lösung des salz- oder schwefelsauren Salzes 1:1000 sofort starke Lähmung und Quellung der Thierchen bewirkte. Innerhalb 3—4 Minuten hörte jede Bewegung auf. Setzt man Chinin 1:5000 zur Jauche, so macht sich ebenfalls noch sofort eine Wirkung geltend, indem die Infusorien sich nicht mehr geradlinig, sondern in mehr oder weniger engen Kreisen bewegen. Nach etwa 10 Minuten wird dann auch, nachdem die oben geschilderte Formveränderung eingetreten ist, die Bewegung träge, und sistirt schliesslich ganz, so dass nach 25—30 Minuten kein Leben mehr zu erkennen ist.

Das Cinchonin und Cinchonidin ($C_{10}H_{22}N_2O$), zwei einander isomere, dem Chinin sehr nahestehende Alkaloide der Chinarinde, sind von mir untersucht, da sie als billige Ersatzmittel des Chinins vorgeschlagen wurden und das Cinchonidin, wenigstens meines Wissens, in dieser Richtung noch nicht geprüft ist. Zur Untersuchung benutzte ich das Cinchoninum muriaticum und Cinchonidinum sulfuricum in neutraler Lösung. Beide Substanzen zeigten eine schwächere Wirkung auf Paramaecien im Vergleiche zum Chinin. Das Cinchonidin liess

zwar in 1 pro milliger Lösung schon nach 2 Minuten eine deutliche Einwirkung erkennen, indem die Bewegung der Thierchen langsamer und unregelmässig wurde; doch hörte die Bewegung erst nach 12 bis 13 Minuten völlig auf. Noch etwas schwächer wirkte Cinchoninum muriaticum, das in einer Lösung 1 : 1000 die Paramaecien erst in 15—16 Minuten tödtete. Da die Wirkung dieser beiden Körper so weit hinter der des Chinins zurückbleibt, so genügten für unsere Zwecke diese Daten und deshalb wurden schwächere Concentrationen nicht mehr untersucht. Mein beim Cinchonin erhaltenes Resultat stimmt ebenfalls gut überein mit dem, welches Conzen, ein Schüler von Binz, erhielt.

Nach den Untersuchungen von Königs[1]) und seiner Mitarbeiter sind die Chinaalkaloide viel weniger reactionsfähig, als die durch successive Behandlung mit Phosphorpentachlorid und alkoholischem Kali daraus darstellbaren Anhydrobasen, das Chinen $C_{20}H_{22}N_2O$ und das Cinchen $C_{19}H_{19}NO$. Je nach den Versuchsbedingungen lassen sich diese Basen unter Aufnahme von Wasser nach zwei ganz verschiedenen Richtungen spalten. Beim Kochen mit concentrirter Bromwasserstoffsäure gehen die Anhydrobasen unter Aufnahme eines Molecüles Wasser und Abspaltung eines Molecüls Ammoniak über in Derivate des γ-Phenylchinolins.

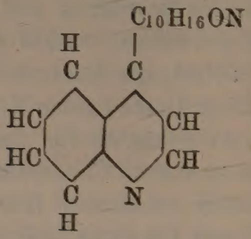
Erhitzt man aber Cinchen oder Chinen mit 25 proc. Phosphorsäure, so zerfallen diese Basen unter Aufnahme von 2 Molecülen Wasser in die Chinolinderivate Lepidin resp. p-Methoxylepidin einerseits und in ein krystallisirtes, in Wasser leicht lösliches Product $C_9H_{15}NO_2$ andererseits. Die Constitution des letzteren ist noch nicht sicher bekannt, es hat von Königs den Namen Merochinen erhalten, weil es einen Theil ($\mu\acute{\varepsilon}\varrho o\varsigma$) des Chinenmolecüls enthält. Es ist wahrscheinlich als ein hydrirtes Pyridinderivat und zwar eine Carbonsäure eines hydrirten γ-Methyl-β-Aethylpyridins, welche letztere Base aus dem Merochinen durch Erhitzen mit salzsaurer Sublimatlösung auf 250^0 unter Abspaltung von CO_2 erhalten werden konnte.[2])

Nach diesen Ergebnissen und den Resultaten, welche Skraup bei Oxydation des Chinins erhielt (wodurch die p-Stellung eines OCH_3 im Chinolinrest nachgewiesen wurde), lässt sich die Constitution des Chinins und Cinchonins mit grosser Wahrscheinlichkeit durch die folgenden Formeln ausdrücken. Beide Alkaloide erscheinen hierbei aus zwei Gruppen zusammengefügt, der Chinolingruppe oder dem soge-

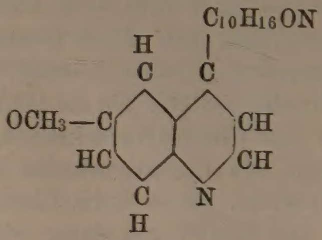
1) Ueber hydrolytische Spaltungen des Chinens und Cinchens. Berichte der Deutsch. chem. Gesellschaft. XXVII. Jahrg. 1894. S. 900.

2) l. c. S. 1503.

nannten ersten Rest und den in seiner Constitution noch nicht sicher erkannten zweiten Rest $C_{10}H_{16}ON$:



Cinchonin

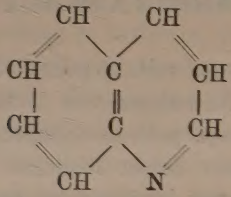


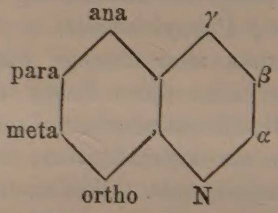
Chinin.

Dadurch war auch für mich der Umfang der Aufgabe bestimmt Es waren auf ihre Wirkung auf Paramaecien zu prüfen die Derivate des Chinolins, das Merochinen und die Derivate des γ-Phenylchinolins.

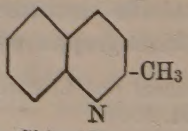
II. Das Chinolin und seine Derivate.

Im Gegensatz zu den schon abgehandelten Körpern, ist beim Chinolin die Anordnung der Atome im Molecül bekannt. Das Chinolin, welches wahrscheinlich den Kern des Chinins bildet, hat die Formel C_9H_7N und folgende Constitution.

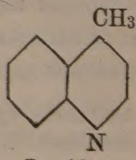




Es ist eine Combination eines (N-haltigen) Pyridin- mit einem (N-freien) Benzolring. Die Formel links zeigt die Art der Bindungen der C-Atome und des N-Atoms, die rechts die Bezeichnung der Oerter im Chinolinring. Danach entstehen durch Einführung neuer Atome oder Radicale in den Pyridinring die α-, β- und γ-Derivate, bei Einführung in den Benzolkern die Ortho- (o-), Meta- (m-), Para- (p-) und die Anaderivate, je nach der Stellung der neu eingeführten Radicale zum Stickstoffatom. Ausser dem Chinolin standen mir zunächst zwei Methylchinoline zur Verfügung, das α-Methylchinolin (Chinaldin) und das γ-Methylchinolin (Lepidin).

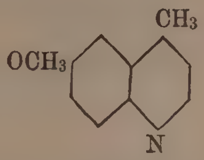


Chinaldin.

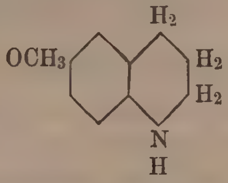


Lepidin.

Weiter untersuchte ich ein Methylchinolin, dem die Methoxygruppe in Parastellung eingefügt ist, weil auch das Chinin eine solche besitzt. Es ist das p-Methoxylepidin.



Endlich habe ich noch ein Chinolin untersucht, das die Methoxylgruppe in Parastellung besitzt und im Pyridinkern durch Lösung der doppelten Bindungen vierfach hydrirt ist, nämlich das p-Methoxy-Tetrahydrochinolin, genannt Thallin.



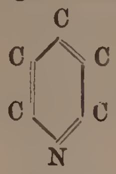
Das Chinolin untersuchte ich in der Form seines weinsauren Salzes. Es bleibt in seiner Wirkung weit hinter dem Chinin zurück, denn bei Verwendung einer 1 pro milligen Lösung ist $^1/_2$ Stunde und mehr erforderlich, um alle Thiere im Präparat abzutödten.

Das Lepidinum hydrochloricum (γ-Methylchinolin) und das Chinaldinum hydrochloricum (α-Methylchinolin), beide in sauer reagirender Lösung, sind ebenfalls mit dem Chinin nicht entfernt zu vergleichen, ja das Chinaldin muss an Wirksamkeit selbst dem Chinolin weichen, da seine 1 pro millige Lösung Paramaecien erst in $1^1/_2$—2 Stunden zum Absterben bringt. Das Lepidin zeigt eine dem Chinolin etwa analoge, vielleicht etwas stärkere Wirkung, mit 25 Minuten Tödtungszeit.

Tritt in das Lepidin noch eine Methoxylgruppe in Parastellung, so sehen wir die Wirkung sich um ein geringes steigern, indem der Tod der Infusorien von 1 pro Mille Paramethoxylepidin in 20 Minuten gegen 25 Minuten beim Lepidin herbeigeführt wird.

Das Thallinum sulfuricum endlich zeigt auf Paramaecien nur schwache Wirkung. Seine 1 pro millige saure Lösung benöthigt, um die Infusorien abzutödten, $1^1/_2$ Stunden. Die Hydrirung hat die Wirkung offenbar so bedeutend abgeschwächt, dass selbst die gleich-

zeitig stattgefundene Methoxylirung diese Schwächung nicht aufzuheben vermochte.

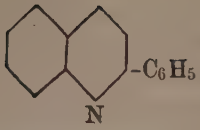
So gut wie gar keine Wirkung zeigt schliesslich das Pyridin. Dieser Körper  stellt gewissermaassen nur die eine Hälfte des Chinolins dar, woraus hervorgeht, dass der hier fehlende Theil, das Benzol, für die Wirkung des Chinolin das Maassgebende ist. Eine Lösung von salzsauren Pyridin 1 : 1000 zu gleichen Theilen Paramaecienflüssigkeit zugesetzt, erzeugte nur eine vorübergehende, eben merkbare Verlangsamung in den Bewegungen der Thiere selbst. 24 Stunden nach dem Zusatz bewegten sie sich noch sehr lebhaft.

III. Das Merochinen.

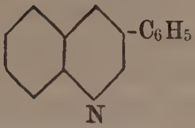
Die Untersuchung des Merochinens selbst und des salzsauren Salzes seines Aethyläthers ergab die interessante Thatsache, dass sie den Paramaecien gegenüber so gut wie unwirksam sind. Der Aethyläther lässt nach etwa 1½ Stunden in 1 proc. Lösung die Thierchen etwas gequollen erscheinen und nach 3 Stunden ist das wohl etwas stärker geworden, doch ist die Beweglichkeit nur in mässigem Grade verringert. Das Merochinen selbst lässt nach 3stündiger Einwirkung in einer Concentration von 1 : 1000 überhaupt noch keine Wirkung erkennen. Dieser Befund steht ganz in Uebereinstimmung mit der aus chemischen Gründen sehr wahrscheinlichen Ansicht, dass das Merochinen ein Pyridinderivat sei. Es wurde bereits bei Besprechung der Chinoline erwähnt, dass das Pyridin auf Paramaecien so gut wie wirkungslos ist.

IV. Das γ-Phenylchinolin und seine Derivate.

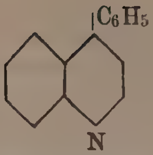
Diese Gruppe beansprucht ein ganz besonderes Interesse, weil das Chinin resp. seine durch successive Behandlung mit Phosphorpentachlorid und alkoholischem Kali entstandenen Anhydrobase Chinen beim längeren Kochen mit concentrirter Bromwasserstoffsäure in Derivate des γ-Phenylchinolins, zunächst in Apochinen sich überführen lässt. Das Phenylchinolin entsteht aus dem Chinolin durch den Eintritt der Phenylgruppe in den Pyridinkern desselben. Je nach dem Orte, wo dies geschieht, entstehen 3 isomere Körper, welche mit α, β, γ unterschieden werden.



α-Phenylchinolin.



β-Phenylchinolin.



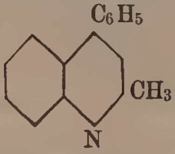
γ-Phenylchinolin.

Die Phenylchinoline, welche aus den Chinaalkaloiden entstehen, gehören der γ-Reihe an.

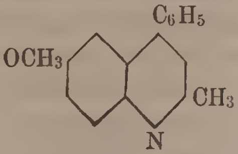
Zunächst untersuchte ich das γ-Phenylchinolin.

Die sauer reagirende Lösung des salzsauren Salzes giebt mit dem Tropfen der Jauche einen Niederschlag. Bei einer Concentration 1 : 1000 sind sofort nach dem Zusatz sämmtliche Thierchen todt, oder zeigen noch während höchstens 1 Minute Bewegung der Flimmercilien. Bei einer 5 mal stärkeren Verdünnung zeigt sich nach 2—3 Minuten kein Leben mehr, bei 1 : 10 000 schon in 3—4 Minuten. Treibt man die Verdünnung noch weiter, so nimmt die Wirkung wieder rasch ab. Schon bei 1 : 25 000 zeigt sich noch Leben nach mehreren Stunden.

Das salzsaure γ-Phenylchinaldin.



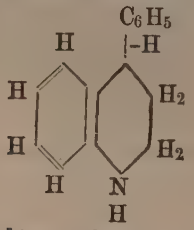
Reaction sauer. Mit der Jauche entsteht ein Niederschlag. Dieser Körper, der sich vom vorigen dadurch unterscheidet, dass er ein Methyl in α-Stellung mehr enthält, zeigt eine noch grössere Giftigkeit für unsere Thierchen. Die 1 pro mill. Lösung tödtet momentan, höchstens ist noch kurze Zeit etwas Flimmern zu erkennen. Bei Verwendung einer Lösung von 1 : 5000 sehen wir binnen 2—3 Minuten jegliches Leben erloschen. Bei einer solchen von 1 : 10 000 in 3—4 Minuten. Eine Concentration 1 : 25 000 ertragen die Paramaecien etwa 30 Minuten lang, und erst bei 1 : 50 000 zeigt sich noch nach 24 Stunden Bewegung. Jedoch lässt die Schwäche derselben sowie das Aufquellen der Thierchen und die Trübung ihres Protoplasmas noch immer eine deutliche Einwirkung des Giftes erkennen. Führt man in das γ-Phenylchinaldin noch ein weiteres Radikal, das Methoxyl OCH_3 oder Aethoxyl OC_2H_5 je in Parastellung, so entsteht das γ-Phenyl-p-Methoxychinaldin, resp. das γ-Phenyl-p-Aethoxychinaldin



γ-Phenyl-p-Methoxychinaldin.

Das salzsaure γ-Phenyl-p-Methoxychinaldin. Reaction sauer. Niederschlag beim Zusammenmischen. Noch in starker Verdünnung zeigt die Lösung dieses Körpers schöne Fluorescenz, die in geringerem Grade bei den übrigen Phenylchinolinen auch zu erkennen ist. Dieser Stoff enthält ein Methoxyl mehr, wie der vorige, und ist noch giftiger für die Infusorien als jener. Eine Lösung 1 : 1000 ist momentan tödlich; 1 : 5000 in 3 Minuten; 1 : 10 000 in 4 Minuten; 1 : 25 000 in 15 Minuten; 1 : 50 000 gebraucht zur Wirkung etwa 3—4 Stunden und erst bei der starken Verdünnung von 1 : 100 000 hört die Wirkung soweit auf, dass nach 24 Stunden noch ziemlich lebhafte Beweglichkeit vorhanden ist.

Endlich haben wir noch ein γ-Phenylchinolin, in dem mit Lösung der doppelten Bindungen der Pyridinkerne vierfach hydrirt ist, untersucht, nämlich das γ-Phenyltetrahydrochinolin



γ-Phenyltetrahydrochinolin.

Das salzsaure Salz dieser Substanz, dessen Reaction ebenfalls sauer ist und einen Niederschlag beim Zusammenmischen giebt, zeigt wieder eine schwächere Wirkung. Zwar in 1 pro milliger Lösung tödtet es die Infusorien in längstens 3 Minuten; eine Lösung 1 : 5000 gebraucht dazu 8; 1 : 10 000 15 Minuten; 1 : 25 000 lässt zwar noch eine Wirkung erkennen, indem besonders die grösseren Thiere stark gequollen und schwärzlich granulirt erscheinen; aber noch nach 24 Stunden ist das Leben keineswegs erloschen.

Ueberblicken wir nun die Wirkung der untersuchten Körper aus der γ-Phenylchinolinreihe, so sehen wir dieselbe bei allen um das Vielfache stärker als bei der Chinolinreihe, ja selbst noch erheblich stärker als beim Chinin. Lösungen von γ-Phenylchinolin und γ-Phenyl-Chinaldin 1 : 10 000 bieten dasselbe wie Lösungen von Chinin 1 : 1000, d. h. tödten in 3—4 Minuten. Innerhalb der Reihe sehen wir die Stärke wechseln mit den eingeführten Radikalen im selben Sinne wie in der Chinolingruppe. Der Eintritt von Methyl erhöht die Wirkung, denn dieselbe ist im γ-Phenylchinaldin deutlich gesteigert.

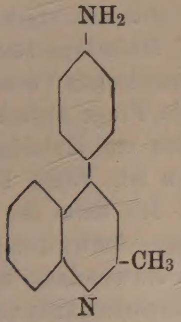
Ebenfalls um ein geringes steigernd im Sinne eines Protoplasmagiftes wirkte die Einführung des Methoxyls in den Benzolkern,

wenigstens dann, wenn dieselbe in Parastellung erfolgt. Wie in der Chinolinreihe das p-Methoxylepidin stärker wirkte als das Lepidin, so sehen wir in der Phenylchinaldinreihe das p-Methoxy-γ-Phenylchinaldin stärker als das γ-Phenylchinaldin. Wir sehen in dieser Substanz ein Phenylchinolin, das beide verstärkende Radikale, das Methyl und Methoxyl enthält und dementsprechend auch die stärkste Wirkung unter allen untersuchten Körpern aufweist.

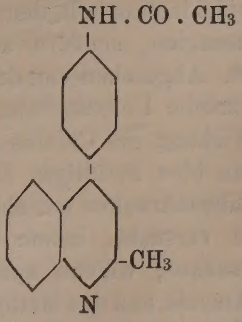
Die Wirkung abschwächend, zeigt sich auch hier analog dem Thallin die Hydrirung. Das Tetrahydro-γ-Phenylchinolin ist nicht unerheblich weniger giftig als das γ-Phenylchinolin selbst.

Es erscheint mir nicht ohne Interesse, an dieser Stelle darauf hinzuweisen, dass die Hydrirung bezüglich ihres Einflusses auf Paramaecien und Fiebertemperatur sich gerade umgekehrt verhält, denn bekanntlich zeigen die hydrirten Chinolinderivate Kairin, Kairolin, Thallin viel stärkere antipyretische Wirkung als die nichthydrirten Chinolinderivate.

Sehr auffallende abschwächende Folgen hat auch die Einführung der Amidogruppe zur Folge. Von zwei hierher gehörigen von Dr. Besthorn dargestellten Körpern p-Amido-γ-Phenylchinaldin und p-Acetamido-γ-Phenylchinaldin



Amidophenylchinaldin.



Acetamidophenylchinaldin.

tödtete der erstere in Concentrationen von 1 : 1000 momentan, in solchen von 1 : 10000 in 8 Minuten, bei 1 : 25000 in mehr als 3 Stunden. Der zweite Körper zeigte sich noch viel weniger wirksam, eine Lösung von 1 : 1000 brauchte schon 10—15 Minuten zur Tödtung und eine solche von 1 : 10000 bewirkte keine Tödtung mehr, sondern nur eine vorübergehende Lähmung.

Nachdem nunmehr die wichtigsten Spaltungsproducte und Derivate der Chinaalkaloide bezüglich ihrer Wirkung auf Paramaecien untersucht sind — eine Uebersicht, geordnet nach der Stärke der

Wirkung, giebt die am Schlusse beigefügte Tabelle — dürfte die Frage, welche dieser Arbeit zu Grunde lag: Von welchem Atomencomplexe im Molecüle des Chinins geht die so bemerkenswerthe Wirkung dieses Alkaloids auf Paramaecien aus, wohl in folgender Weise zu beantworten sein:

Die Wirkung geht zum Theil von dem sogenannten I. Reste (der Chinolingruppe) aus, der an ihr in γ-Stellung hängende sogenannte II. Rest vermag dieselbe unter Umständen wesentlich zu erhöhen. Ganz losgelöst und in ein Pyridinderivat übergeführt (als Merochinen) ist er wirkungslos, in der noch unbekannten Form, wie er sich in Chinin befindet, verstärkt er die Wirkung erheblich, zur Phenylgruppe zusammengeschlossen (als γ-Phenylchinolin) übertrifft er die Wirkung des Chinins um das Vielfache.

Diesem Schlussergebnisse möchte ich noch einige Worte über dessen eventuelle therapeutische Bedeutung hinzufügen. Ausser auf Paramaecien und einige anderen niederen Organismen zeigt Chinin noch hervorragende Wirkung auf die Parasiten der Malaria, wie aus den Untersuchungen des Entdeckers derselben, Laveran, und besonders mehrerer späterer Forscher hervorgeht. Es wäre nun im hohen Grade interessant, zu erfahren, ob die von mir untersuchten Phenylchinoline mit dem Chinin nicht blos die starke Wirkung auf Paramaecien, sondern auch jene auf Malariaparasiten gemeinsam haben. Abgesehen von der möglichen practischen Verwerthung, würde eine solche Untersuchung auch über die Frage Aufschluss geben, ob die Wirkung des Chinins auf Paramaecien und Malariaparasiten mehr als ein blos zufälliges Zusammentreffen ist. Diese Frage kann nur an Malariakranken entschieden werden. Ich habe ihr zwar näher zu treten versucht, indem ich die Paramaecienwirkung zweier Mittel untersuchte, welche auch bei Malaria Anwendung finden, nämlich den Arsenik und das Methylenblau. Beide Substanzen zeigten Wirkung.

Ersteres als arsensaures Natron angewandt, allerdings nur schwach. Eine Lösung von 1:1000 zu gleichen Theilen einer Paramaecien enthaltenden Flüssigkeit zugesetzt, braucht eine Stunde, um deren Bewohner zu tödten. Letzteres wirkte stärker. In Concentration von 1:1000 zugesetzt zeigten sämmtliche Thierchen alsbald deutliche Lähmungserscheinungen. Nach kurzer Zeit war keine Ortsbewegung mehr zu bemerken, sondern nur noch lebhaftes Peitschen des Wimpersaumes, aber erst nach circa 13 Minuten jede Bewegung erloschen. Das Protoplasma färbt sich zugleich blau.

Ich bin indess bald zur Erkenntniss gekommen, dass man beim Versuch, diese Zahlen mit den klinischen Beobachtungen der Wirkungen

dieser Mittel bei Malaria zu vergleichen, auf einen zu unsicheren Boden sich begeben würde, und die Beantwortung der aufgeworfenen Frage daher klinischen Versuchen bei Malaria überlassen werden muss.

Zum Schlusse erlaube ich mir auch an dieser Stelle Herrn Prof. Dr. Tappeiner für die Anregung zu dieser Arbeit und die stetige Unterstützung während ihrer Ausführung meinen besten Dank auszusprechen.

Verzeichniss der untersuchten Stoffe,

geordnet nach der Stärke der Wirkung.

Paramaecien werden getödtet durch	Concentration der zugesetzten Lösung					
	1 : 1000	1 : 5000	1 : 10 000	1 : 25 000	1 : 50 000	1 : 100 000
γ-Phenyl-p-Methoxychinaldin . . .	momentan	3 Min.	4 Min.	15 Min.	3—4 Std.	mehr als 24 Stund.
γ-Phenylchinaldin .	=	2—3 =	3—4 =	30 =	mehr als 24 Stund.	—
p-Amido-γ-Phenylchinaldin	=	—	8 =	mehr als 3 Stunden	—	—
γ-Phenyl-Chinolin .	1 Min.	2—3 =	3—4 =	mehrere Stunden	—	—
Tetrahydro-γ-Phenylchinolin	3 =	8 =	15 =	mehr als 24 Stund.	—	—
Chinin	3—4 =	25—30 =	2 Stunden	—	—	—
p-Acetamido-Phenylchinaldin . . .	10—15 =	—	—	—	—	—
Cinchonidin	12—13 =	—	—	—	—	—
Methylenblau	13 =	—	—	—	—	—
Cinchonin	15—16 =	—	—	—	—	—
p-Methoxylepidin . .	20 =	—	—	—	—	—
Lepidin	25 =	—	—	—	—	—
Chinolin	über $^1/_2$ St.	—	—	—	—	—
Natrium arsenicos. .	= 1 =	—	—	—	—	—
Thallin	= $1^1/_2$ =	—	—	—	—	—
Chinaldin	$1^1/_2$—2 =	—	—	—	—	—
Merochinenäthyläther	nach 3 St. erst geringe Einwirkung	—	—	—	—	—
Pyridin	desgl.	—	—	—	—	—
Merochinen	nach 3 St. noch keine Einwirkg. erkennbar	—	—	—	—	—